

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

POWERED BY Dialog

Biodegradable polymers from polyol and ketene acetal - useful for making implants for delivering pharmaceuticals etc.

Patent Assignee: SRI INT

Inventors: HELLER J; HELWING R F; PENHALE D W H

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
BE 888829	A	19810828				198139	B
WO 8103278	A	19811126				198150	
US 4304767	A	19811208				198152	
PT 73035	A	19820113				198207	
SE 8200068	A	19820301				198211	
NL 8120177	A	19820401				198217	
GB 2086404	A	19820512	GB 8138448	A	19810508	198219	
JP 57500613	W	19820408				198220	
EP 51667	A	19820519	EP 81901456	A	19810508	198221	
DK 8200160	A	19820614				198227	
DE 3148618	A	19820715				198229	
ZA 8103269	A	19820426				198229	
GB 2086404	B	19840627				198426	
CA 1186438	A	19850430				198522	
JP 60214745	A	19851028				198549	
JP 60221424	A	19851106				198551	
EP 51667	B	19860305				198610	
CH 657369	A	19860829				198638	
AT 8109040	A	19870515				198723	
SE 455791	B	19880808				198834	
IT 1171272	B	19870610				199004	
JP 90016930	B	19900418				199019	
JP 2218719	A	19900831				199041	
DE 3148618	C	19901018				199042	
JP 3000732	A	19910107				199107	
JP 91009127	B	19910207	JP 81501812	A	19810508	199110	
JP 91055492	B	19910823				199138	
NL 188166	B	19911118	NL 8120177	A	19810508	199148	

JP 92007729	B	19920212	199210
-------------	---	----------	--------

Priority Applications (Number Kind Date): US 80150052 A (19800515)

Cited Patents: US 2687407; US 2909506; US 2957856; US 3087918 ; US 4136252.; US 4180646.; US 4180464

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
BE 888829	A		47		
WO 8103278	A	E			
Designated States (National): AT AU CH DE DK GB JP LU NL SE					
Designated States (Regional): FR					
EP 51667	A	E			
Designated States (Regional): FR					
EP 51667	B	E			
Designated States (Regional): FR					

Abstract:

BE 888829 A

Polymers (A) of polyols (I) and ketene-acetals (II) with a functionality of 2 or more are new. The polymers can be crosslinked when at least 1 reactant has functionality greater than 2. A specified prod. has the repeating unit (A').

In an integer above 10 R1 and R2 are H or mainly hydrocarbyl gps., or together form a cyclic gp. R is a tetravalent organic gp. R3 and R4 are H or mainly hydrocarbyl gps. or together form part of a cyclic gp. R5 is the mainly hydrocarbyl residue of a polyol, or a mixt. of polyols. The linear polymer chain can be crosslinked with other similar chains.

(A) are biodegradable and are useful for making devices (e.g. implants) or coatings for delivery of pharmaceuticals or other biological active cpds. such as insecticides.

Unlike other biodegradable polymers (A) can be made at normal temp. and pressure (allowing even temp.-sensitive pharmaceuticals to be incorporated) without formation of low mol.wt. by-prods. (A) can be made linear or crosslinked, with mol.wt. as high as 0.2 million and are practically free of unreacted monomer.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3209328

⑫ 公開特許公報(A)

平3-732

⑬ Int. Cl.³C 08 G 65/00
A 61 K 47/34

識別記号

NQC

B

庁内整理番号

7921-4 J
7624-4 C

⑭ 公開 平成3年(1991)1月7日

審査請求 有 発明の数 1 (全16頁)

⑮ 発明の名称 ポリケテンアセタールとポリオールとの生分解性ポリマー

⑯ 特 願 平2-96580

⑰ 出 願 昭56(1981)5月8日

⑱ 特 願 昭56-501812の分割

優先権主張 ⑳ 1980年5月15日㉑ 米国(US)㉒ 150,052

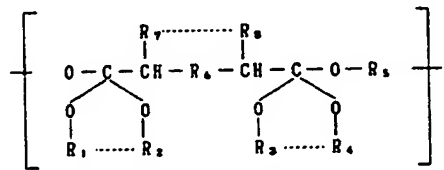
㉓ 発 明 者 ヘラー, ジョージ アメリカ合衆国カリフォルニア州94306、パロ・アルト、
フェアミード・アヴェニュー 641㉔ 発 明 者 ヘルウィング, ロバート・フランク アメリカ合衆国カリフォルニア州95122、サン・ホゼ、ウ
オーフィールド・ウェイ 2256 ビー㉕ 出 願 人 エス・アール・アイ インターナショナル アメリカ合衆国カリフォルニア州94025、メンロ・パー
ク、レイヴンズウッド・アヴェニュー 333㉖ 代 理 人 弁理士 川原田 一穂
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

ポリケテンアセタールとポリオールとの生
分解性ポリマー

2. 特許請求の範囲

(1) 下記の繰り返しモノマー単位を有する、ポ
リオールと2又はそれ以上の官能性を有するケテ
ンアセタールとの生分解性ポリマー。

(ここで、nは10より実質的に大きい整数であ
り；R₁、R₂、R₃及びR₄は同じ又は異なる
本質的に炭化水素基であり、R₁及びR₂は別個
の基又は環状基の部分であり、R₃及びR₄は別
個の基又は環状基の部分であり；R₅は本質的に
炭化水素基であってポリオールR₅(OH)_nの残基で
あり、aは2又はそれ以上の整数であり、かかる

ポリオールは単一の分子種であるかあるいは分子
種の混合物であり；R₆は原子価結合又は本質的
に炭化水素基であり；R₁及びR₂は水素又は本
質的に炭化水素基であり、別個の基であってもよ
くあるいは環状基の部分形成してもよく；また、
かかる線状鎖は同様な鎖に架橋されていてもよい。]

(2) 基



がアルキレン及び炭素環式環含有基からなる群か
ら選ばれる、特許請求の範囲1に記載のポリマー。

(3) 少なくともいくつかのモノマー単位におけ
るR₁がアルキレンであるかあるいは炭素環式基
を含有する、特許請求の範囲1に記載のポリマー。

(4) 少なくともいくつかのモノマー単位におけ
るR₂が3より大きい官能性を有するポリオール
から誘導され、ポリマーが架橋されている、特許
請求の範囲1に記載のポリマー。

(5) いくつかのR₅がジオールから誘導され、
他のものが一層大きい官能性のポリオールから誘

導されている、特許請求の範囲4に記載のポリマー。

3. 発明の詳細な説明

発明の背景

(1) 発明の起源

ここに記述された本発明の開示は、米国保健文部厚生省 (the United States Department of Health, Education and Welfare) との国家保健契約制度 No 1-HD-7-2826 の過程中なされた。

(2) 発明の技術分野

本発明は、生物浸食性でありかつ治療の目的に用いられる薬及び他の有益な薬剤のための担体又はマトリックスとして適しておりしかも使用される環境と接した際分解して薬又は他の生物学的に活性な薬剤を放出するところのポリマーに関する。

(3) 背景技術

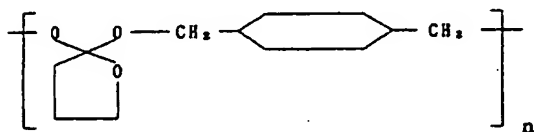
米国特許第 4,069,307号に記載されている薬放出物 (drug delivery device) 即ち薬が拡散するところのポリマーマトリックスに薬が含まれて

いる薬放出物の如き薬放出物が入手できる。壁が水透過性であるカプセルに薬が含まれており水が注入された際内部浸透圧が発生して該薬をオリフィスを通過させるようになっている薬放出物もある。両タイプとも植込まれそしてその後除去を必要とする。

薬放出物に対する別の典型的な手法はチョイ (Choi) 及びヘラー (Heller) の米国特許第 4,093,709 号のものであり、薬が組込まれておりかつ分解 (生物浸食という。) を受けて該薬を放出するところの生物浸食性ポリマーを用いている。その分解生成物が無害であるならば、かかる植込み体は除去を必要としないという利点がある。上記特許の生物浸食性ポリマーは、ポリ (オルトエステル) 類又はポリカーボネート類である。

かかるポリマー及びその合成法の典型的な例は、チョイ (Choi) 及びヘラー (Heller) の該特許の例 1 に記載されており、トランス 1,4-シクロヘキサジカルビノール及び 2,2-ジエトキシテトラヒドロフランから製造されるポリマーである。該

ポリマーは、次式を有する。



式中、 n は 10 ないし 1000 の整数である。チョイ (Choi) 及びヘラー (Heller) の上記特許の例 1 に記載されているように、このポリマーは、上記モノマーとポリリン酸との混合物を、最初 110~115℃ で 1½ ないし 2 時間形成する液体をゆっくり蒸留しながら、次いで水銀柱 0.01 ミリメートルにおいて温度をゆっくり 180℃ に上げながら加熱することにより製造される。反応は 180℃ で 24 時間続行させる。

エステル交換反応が典型的であるこの手順並びにそれから生じるポリマー最終生成物に対していくつかの不利があり、これらの不利の中には次のものがある。

反応はかなりの時間がかかり、この特定の事例では 24 時間を越える。さらに、縮合の結果形成

した揮発性生成物を高真空下での蒸留により除去することが必要である。揮発性物質を除去する必要性により、2 より大の官能性を有するアルコールを用いることにより得られる非孔質の密な架橋生成物の形成が排除される。

この手順のさらに別の不利は、非常に高い分子量を達成することが困難であるということである。よく知られているように、エステル交換反応を伴う縮合反応により製造される典型的なポリマーは約 30,000 の分子量を有している。この分子量は平均分子量であるので、生成物は、はるかに低い分子量のポリマーをかなりの割合含有する。多くの場合、低分子量ポリマー鎖の存在は機械的性質に悪影響を及ぼす。

さらに別の不利は、エステル交換反応は平衡反応でありこの平衡反応は揮発性副生物の除去により高いポリマー分子量側に移動されてその結果平衡がシフトするということである。しかしながら、ジオール副生物を完全に除去することは通常可能でなく、このジオールの種々の量が最終ポリマー

生成物中に非常にしばしば認められる。

さらに別の不利は、高い反応温度、長い反応時間のため、副反応が起こり得、また、偶発的な結合が形成され得るので生成物は通常純粋でない、ということである。

さらに別の不利は、5個より少ない炭素原子を有するジオール類は単量体のスピロ構造体を形成する傾向にあり該構造体を別個の工程で重合する必要がある、ということである。

上述の不利は、今までに特許されたモノマーの縮合により製造される生物侵食性ポリマーの典型的なものである。

発明の開示及び目的

(1) 目的

本発明の目的は、薬及び他の有益な薬剤のためのマトリックスとして使用に適した生物侵食性ポリマーの改善を提供することである。

より特別には、本発明の目的は、かかる目的に有用でありかつ上述の不利がほとんどないか全くない改善法によりつくられ得る生物侵食性ポリマ

ーを提供することである。

特別な目的は、いかなる副生物を発生することなく低温で通常40℃未満で急速に進行する方法によりつくられ得るポリマーを提供することである。それ故、線状又は密な架橋マトリックスのいずれかが容易につくられ得る。

別の特別の目的は、平衡反応でなくかつ200,000程度の高い分子量が定型的に達成され得る重合法によりつくられ得るポリマーを提供することである。

別の目的は、未反応モノマー又は偶発的な結合の有意的量を有さない重合体構造を提供することである。

さらに別の目的はジオールにおける炭素原子の数に制限がない方法によりつくられ得るポリマーを提供することであり、この方法によって5個より少ない炭素原子を有するポリオール類が用いられ得、かかるジオール類は単量体のスピロ構造を形成しない。

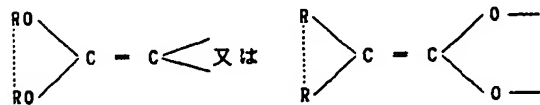
本発明の上述の目的及び他の目的は、以下の記

載及び特許請求の範囲から明らかであろう。

(2) 発明の記載及び最良の実施態様

本発明に従い、2又はそれ以上の官能性を有するケテンアセタールがポリオールと反応させられ、しかしてポリオールという用語はアルコール類及びフェノール類を含む。

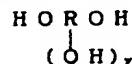
ケテンアセタールに対して用いられる“官能性”とは、ケテンアセタール基



を意味する。かくして、ジケテンアセタールは2の官能性を有し、トリケテンアセタールは3の官能性を有する等。同様に用語“官能性”がポリオールに関連して用いられる場合、それはヒドロキシル基に言及する。

かかるポリマーは、以下に説明するように薬のためのマトリックス又は担体として多数の利点がある。

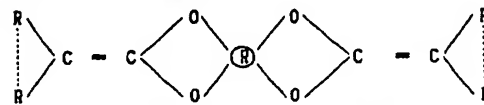
単量体のポリオール類は、一般に、次式により表わされ得る。



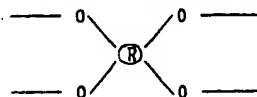
式中、 y は零又は正の整数である。これらのものは以下に記載される。

単量体のケテンアセタール類は、次の如き2つのタイプのものである。

タイプIのモノマー



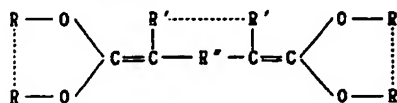
ここで、末端R基は、同じ又は異なるものであり、H又は本質的に炭化水素基、主としてアルキル、アリール、シクロ脂肪族又はアルアルキル基であり得、また飽和又は不飽和であってもよく、 $\textcircled{\text{R}}$ は四価の基又は原子である。基



はスピロ構造であり得、あるいは非スピロ基であり得る。タイプⅠのモノマーの副群は、後記の表Ⅱの化合物ⅩⅢないしⅩⅦによって例示される。

“本質的に炭化水素”とは、許容できない程度までポリオールとの重合を抑制せず、許容できない程度までポリマーの分解を抑制せず、また毒性又は代謝困難な分解生成物を生じないならば基Rはヘテロ原子を含有してもよい、ということの意味する。公式化R--Rは、2個のR基が一緒に結合して環状基を形成してもよくあるいは別個の非結合基であってもよい、ということを示す。

タイプⅡのモノマー



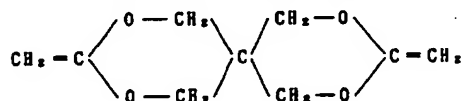
ここで、末端R基は同じ又は異なる本質的に炭化水素基であり、R'基は水素又は本質的に炭化水素基（上記のように定義される。）であり、そしてR'はこれまた本質的に炭化水素（同様に定義

R及びnは同様に定義される。

ポリオール及び／又はケテンアセタールが2より大の官能性を有する場合、架橋ポリマーが生じる、ということが理解されよう。下記に記載するように、架橋はまた、他の架橋剤によって達成され得る。

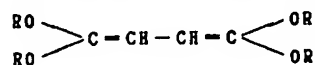
本発明に用いられ得るジケテンアセタール類のうち或るものは文献に記載されており、それらの中には次のものがある。

タイプⅠのジケテンアセタール類



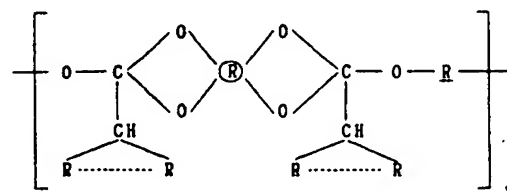
この化合物及びその合成は、ヤスニツスキイ (Yasnitskii) 等のズフーナル・オブシュチェイ・ヒミイ (Zhurnal obshchei Khimii) 34, 1940-45 (1964) に記載されている。

タイプⅡのケテンアセタール類



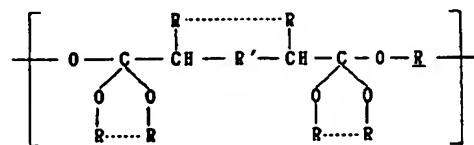
される。)である二価の有機基である。

タイプⅠのモノマーはジオールHO-R-OH (Rは本質的に炭化水素 (同様に定義される。)) の二価の基である。)と縮合して次の如き線状ポリマーを生成する。



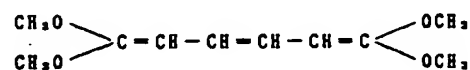
ここで、Rは該ポリオールから誘導され、そしてnは10より大の整数であり通常100ないし300又はそれより大である。

タイプⅡのモノマーはジオールHO-R-OH (上記のように定義される。)と重合して次の如き線状ポリマーを生成する。



(R=メチル、エチル、n-ブチル、CH₂-CH-CH₂-)
|
CH₃

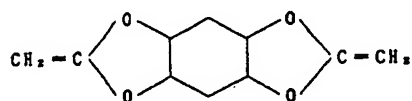
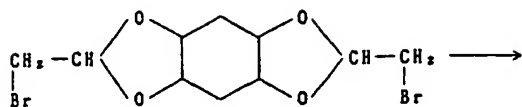
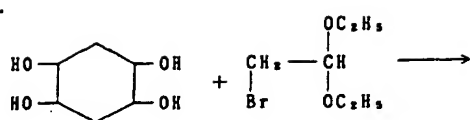
シェーレン (Scheeren) 及びアベン (Aben), テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 12, 1019-1020 (1974)。



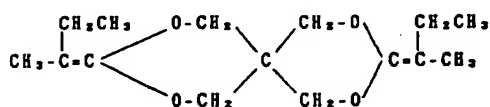
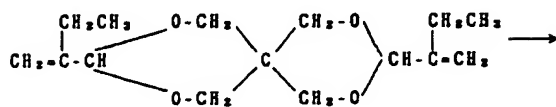
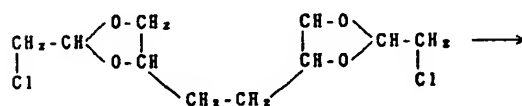
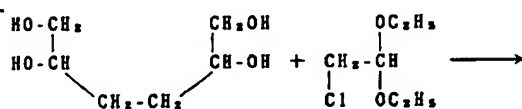
シェーレン (Scheeren) 等、ジェイ・ロイヤル・ネザーランズ・ケミカル・ソサイアティ (J. Royal Netherlands Chemical Society), 94, 196-8 (1975)。中心に位置する二重結合は、線状ケテン-ジオールポリマーの架橋をもたらすために用いられ得る。この目的のための適当な架橋剤は、ベンゾイルペルオキシドの如きフリーラジカル型架橋剤である。

文献に記載されておらず新規である信じられるところの他の多官能性ケテンアセタールの製造法は、下記の例で記述される。かかるケテンアセタール類及び一般的合成法の例は次の如くである。

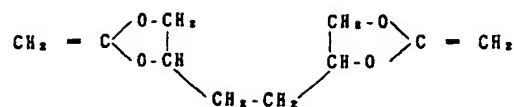
1.



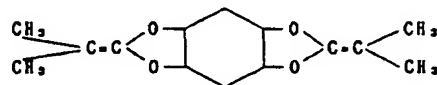
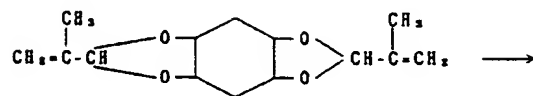
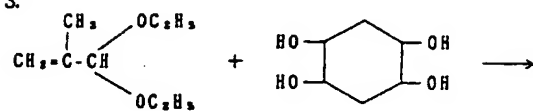
2.



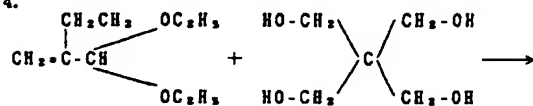
グリコールとジエチルプロモアセタールとの縮合はアール・エム・ロバーツ (R. M. Roberts), ジェイ・コース (J. Corse), アール・ボシャヴ (R. Boschaw), ディー・セイムア (D. Seymour) 及びエス・ウィンステイン (S. Winstein) のジェイ・アム・ケム・ソク (J. Am. Chem. Soc.) 80, 1247-1254 (1958) に記載されており、脱ハロゲン化水素はエフ・ベヤーステッ (F. Beyerstedt) 及びエス・エム・マクエルバイン (S. M. McElvain) のジェイ・アム・ケム・ソク (J. Am. Chem. Soc.) 58, 529-53 (1936) に記載されている。二重結合の



3.



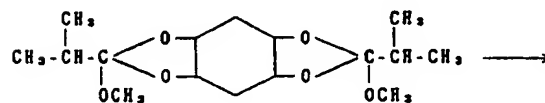
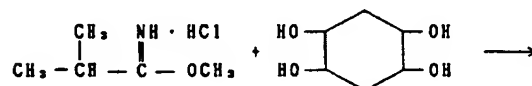
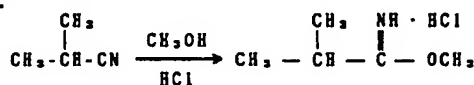
4.

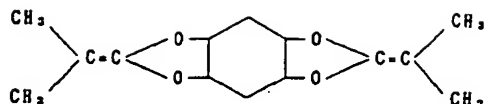


異性化は、エフ・ジェイ・コレイ (F. J. Corey) 及びジェイ・ダブリュー・スグス (J. W. Suggs) のジェイ・オーグ・ケム (J. Org. Chem.) 38, 3224 (1973) に記載されている。

イミノエーテル塩酸塩中間体を伴ういく分満足性に劣る別の方法がある。

5.





イミノエーテル塩酸塩とジオールとの反応は、エス・エム・マクエルバイン (S. M. McElvain) 及びシー・シー・アルドリッジ (C. C. Aldridge) のジェイ・アム・ケム・ソク (J. Am. Chem. Soc.) 75, 3993-3996 (1975) に記載されている。脱アルコールは、エス・エム・マクエルバイン (S. M. McElvain) 及びジェイ・ティー・ヴェネラブル (J. T. Venerable) のジェイ・アム・ケム・ソク (J. Am. Chem. Soc.) 72, 1661-1669 (1950) に記載されている。

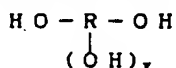
上記の引用文献に記載されている手順が上記及び下記に記載されているジケテンアセタール類を合成するのに採用され得る。

モノケテンアセタールに対する一価アルコールの付加は、マクエルバイン (McElvain) 及び共同

研究者の1936年から始まるジェイ・アム・ケム・ソク (J. Am. Chem. Soc.) 例えばベヤーステッツ (Beyerstedt) 及びマクエルバイン (McElvain) のジェイ・エイ・シー・エス (J. A. C. S.) 58, 529 (1936), マクエルバイン (McElvain) 及びウェイネ (Weyne) のジェイ・エイ・シー・エス (J. A. C. S.) 81, 2579 (1979) 並びにそれらの日付の間の上記雑誌の多くの論文において熱心に研究され記述されている。これらの研究のほとんどは、モノケテンアセタールに対する一価アルコールの付加を伴う。シェーレン (Scheeren) 及びアベン (Aben) のテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 12, 1019-1020 (1974) には、ジケテンアセタールに対するいくつかの一価アルコールの付加が記載されている (上記参照)。ポリオールと多官能性ケテンアセタールとのポリマーについての記載は知られておらず、かかるものは明らかに新規である信じられる。

反応体として適当な例示的ポリオール類には、

重合反応又はポリマー生成物に悪影響を及ぼすことなく重合反応に参加し得る、ジオール類、トリオール類等がある。該ポリオールは合成が報告されており、当該技術分野で公知であり、また、商業的に入手され得る。一般に、それらは、直鎖又は分岐鎖型の α , ω -脂肪族ジオール類、トリオール類等を包含する。代表的なポリオール類は、アルキレン鎖の末端において末端ヒドロキシル基を有する次式のアルカンポリオール類である。



ここで、Rは2ないし12個の炭素原子のアルキレン鎖であり、そしてpは0ないし6である。グリコール類と呼ばれる典型的なジオール類は、1,5-ペンチレングリコール、1,6-ヘキシレングリコール、1,7-ヘプテレングリコール、1,9-ノニレングリコール、2,3-ジメチル-1,6-ヘキシレングリコール、3,6-ジエチル-1,9-ノニレングリコール、1,12-ドデカメチレングリコール等を包含する。

ここにおいて使用するのに適した2個より多い反応性ヒドロキシル基を含有するポリオール類は、1,2,3,4,5,6-ヘキサヘキサオール、1,2,3-プロパントリオール、1,2,5-ペンタントリオール、1,3,5-ペンタントリオール、1,2,4-ブタントリオール、2-メチル-1,2,3-プロパントリオール、2-メチル-2 (ヒドロキシメチル)-1,2-プロパンジオール、1,4,7-ヘプタントリオール、1,5,10-デカントリオール、1,5,12-ドデカントリオール等の如きポリヒドロキシル化合物を包含する。

該ポリマーを合成するために適した他のポリオール類は、繰返しグリコールモノエーテル部-- $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ (ここで、pは1ないし5である。) を含有するポリグリコール類を包含し、そして該ポリグリコール類はジグリコール類、トリグリコール類、テトラグリコール類等である。典型的なポリグリコール類は、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ビス (4-ヒドロキシブチル) エーテル、ビ

ス(3-ヒドロキシプロピル)エーテル等を包含する。

本発明に従い用いられ得る付加的ポリオール類は、ペンタエリトリット、ジペンタエリトリット、 β -メチルグリセロール、シス又はトランスの異性配置の1,4-シクロヘキサジカルビノールもしくはそれらの混合物、2,2,4,4-テトラメチルシクロブタン1,3-ジオール、アドニット、マシニット、2,5-ジプロピル-1,4-フェニルジプロパノール、1,3-シクロプロパノール、2-プロベニル1,4-シクロヘキサジプロパノール、トリメチロールプロパン、ソルビット、ペナコール、2-メチル-1,4-シクロヘキサジカルビノール、3-イソプロポキシ-1,4-シクロヘキサジプロパノール、2-エチニル-1,3-シクロペンタンジカルビノール、1,4-フェニルジカルビノール、2-プロピル-1,4-フェニルジエタノール、3-ブトキシ-1,4-フェニルジブタノール等の如き2個又はそれ以上の反応性ヒドロキシル基を有するポリヒドロキシル化合物である。

いて当該技術分野において知られている。

また、フェノール性ポリオール類(2個又はそれ以上のフェノール性ヒドロキシル基)及び混合フェノール性-アルコール性のポリオール類も用いられ得る。また、2種又はそれ以上のポリオールの混合物も用いられ得る。ポリオール類の例及び混合フェノール性-アルコール性のポリオール類の例は次の通りである。

- 4,4'-イソプロピリデンジフェノール(ビスフェノールA)、
- 4-ヒドロキシベンジルアルコール、
- 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジルアルコール、
- p-ヒドロキシフェネチルアルコール、
- 4,4'-ジヒドロキシジフェニル、
- 4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン、
- 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、カテコール、レゾルシン、ハイドロキノ、
- 2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン
- 2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、及び

上記ポリオール類の製造は、アクタ・ファーム・ジュガスラヴ(Acta Pharm. Jugoslav.)第2巻、第134ないし139頁、1952;アン(Ann.)第594巻、第76ないし88頁、1955;ジェイ・アム・ケム・ソク(J. Am. Chem. Soc.)第71巻、第3618ないし3621頁、1949;同書第74巻、第2674ないし2675頁、1952;ケミ・アブスト(Chem. Abst.)第42巻、第8774ないし8775頁、1948;同書第43巻、第571ないし573頁及び第6652頁、1949;同書第44巻、第2554頁及び第7231頁、1950;同書第46巻、第9585頁、1952;同書47巻、第7575頁、1953;同書48巻、第106頁、1954、同書第49巻、第6098ないし6099頁、1955;化学技術の百科辞典(Encyclopedia of Chemical Technology)、カーク・オスマー(Kirk-Othmer)、第10巻、第638ないし678頁、1966、ニューヨークのインターサイエンス・パブリッシャーズ(Interscience Publishers)発行;にお

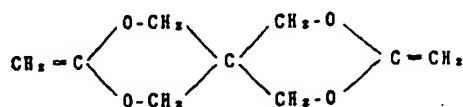
3,4-ジヒドロキシメチルシンナメート、並びにヒドロキシル基間において芳香族結合基を有する非フェノール性ポリオール類例えば1,4-ジヒドロキシメチルベンゼン。さらに、三価(及び一層高級の)フェノール類例えばピログロール、ヒドロキシハイドロキノ、フロログルシン及びプロピルガラートも用いられ得る。

以下の特定の実施例は、本発明の実施をさらに説明するのに役立つものであろう。次の表Iにより、実施例のケテンアセタール類(化合物IないしXII)が同定され、また、使用され得るタイプIの副群のケテンアセタール類も同定される。

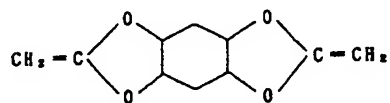
表 1

タイプ I のケテンアセタール類の構造

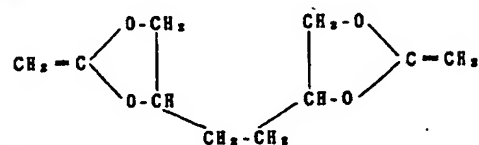
化合物 I



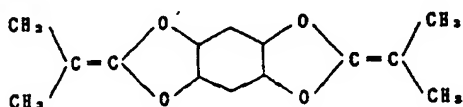
化合物 II



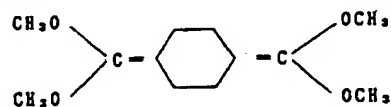
化合物 III



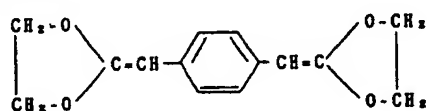
化合物 IV



化合物 IX

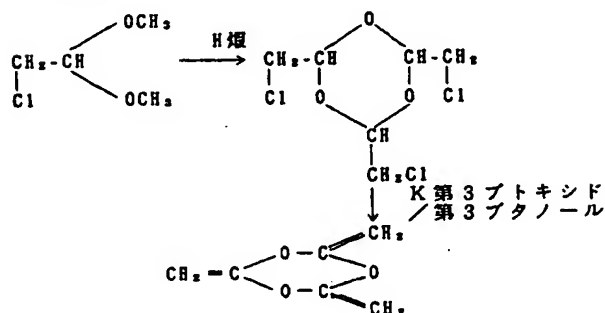


化合物 X

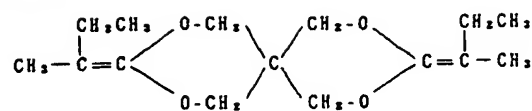


化合物 XI 及び VII 並びに製造法は次の如くである。

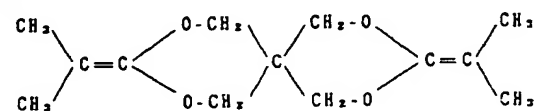
化合物 XI



化合物 V

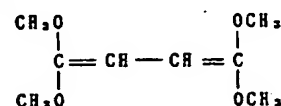


化合物 VI

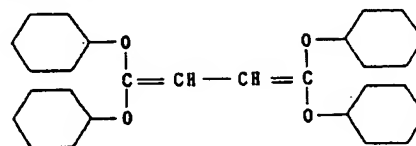


タイプ II のケテンアセタール類の構造

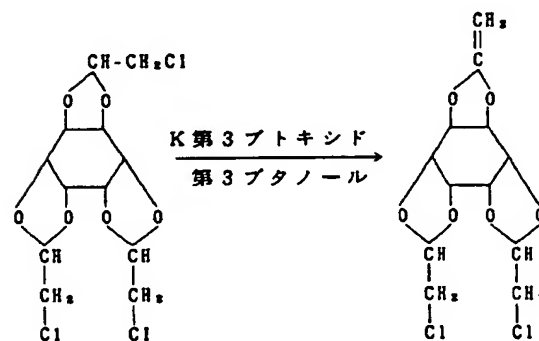
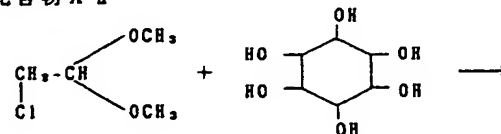
化合物 VII



化合物 VIII



化合物 X II

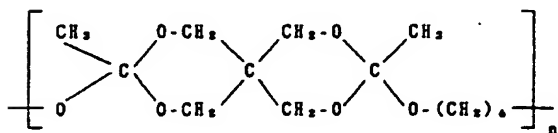


例 1

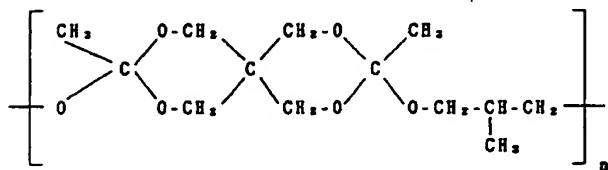
10.00 グラム (0.0543 モル) の化合物 I 及び 6.40 グラム (0.0543 モル) の 1,6-ヘキサジオールを、厳密に無水の条件下で 200℃ の 3 つ口圓形かくはんフラスコ中に計りと

た。該無水条件を維持しながら、50 ml の乾燥テトラヒドロフランを該フラスコに加え、そしてかくはん機を活動させた。非常に短い導入期間後、反応混合物は自然に43℃まであたたまり、次いで室温に徐々にもどった。約1時間室温でのかくはん後、少量のトリエチルアミンを含有するn-ヘキサン中に沈殿させ次いで白色固体を濾過するかあるいは真空チャンバ中に置かれたテフロン被覆皿中でテトラヒドロフランを蒸発させることにより、高分子量ポリ(オルトエステル)が単離された。

該ポリマーは次の構造を有していた。

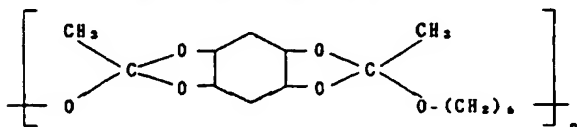


赤外スペクトルが第1図に示されており、 C^{13}NMR スペクトルが第2図に示されている。光散乱法により得られた重量平均分子量は166,000であり、



例6

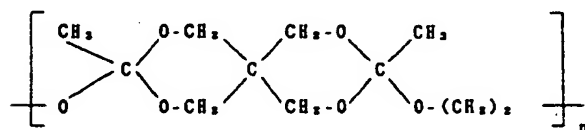
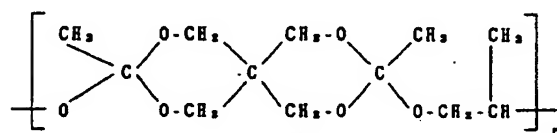
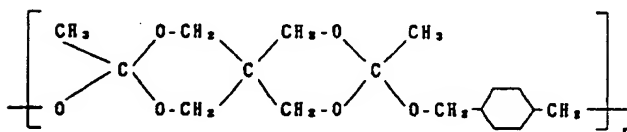
例1においてと同じ条件を用いて、15.00グラム(0.0781モル)の化合物II及び9.22グラム(0.0781モル)の1,6-ヘキサジオールを90 ml のテトラヒドロフラン中に溶かし、そして1 ml のピリジン当たり 1×10^{-4} モルのヨウ素を含有する溶液3 ml を添加する。温度は直ちに52℃まで上昇し、その後徐々に室温にもどる。約1時間室温でかくはん後、そのポリマーは例1に記載の如く単離され、nが10ないし1000である下記の構造を有する。



ゲル透過クロマトグラフィから得られた多分散性は1.52であった。重合度nは335であった。

例2-5

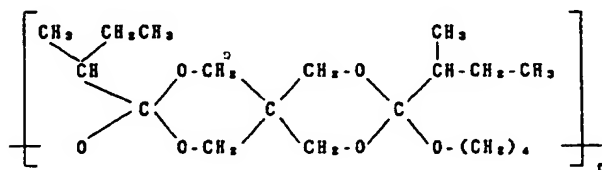
例1の手順に従うが、1,6-ヘキサジオールをトランス-1,4-シクロヘキサジカルビノール、1,2-プロパンジオール、エチレングリコール、2-メチル-1,3-プロパンジオールで置換えると次のポリマーが形成される。



例7

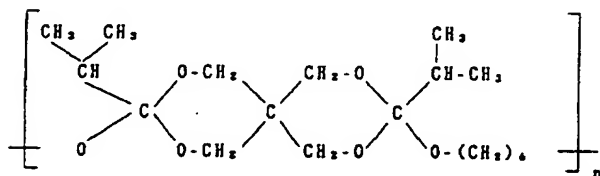
例1においてと同じ条件を用いて、42.00グラム(0.1567モル)の化合物V及び14.10グラム(0.1567モル)の1,4-ブタンジオールを200 ml の1,2-ジメトキシエタン中に溶解し、そして1 ml のテトラヒドロフラン当たり 1×10^{-4} モルのp-トルエンスルホン酸一水塩を含有する溶液1 ml を添加する。わずかな温度上昇が止んだ後、その混合物を室温で約1時間かくはんし、そしてポリマーを例1に記載の如く単離する。該ポリマーは、 \overline{M}_w が196,000でありかつ $\overline{M}_w/\overline{M}_n$ が1.48である下記の構造を有する。

該ポリマーは次の構造を有する。



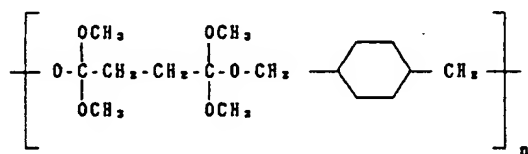
例 8

例 7 の手順を繰返すが化合物 V 及び 1,4-ブタンジオールを 40.00 グラム (0.1667 モル) の化合物 VI 及び 19.67 グラム (0.1667 モル) の 1,6-ヘキサンジオールで置換えると、次のポリマーが得られる。

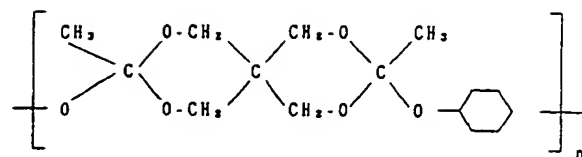
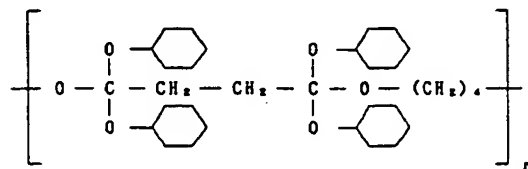
例 9

例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキサンジオールを 12.00 グラム (0.0652 モル) の化合物 I 及び 7.43 グラム (0.0652 モル) のトランス-1,4-シクロヘキサンジオールで置換えると、次のポリマーが得られる。

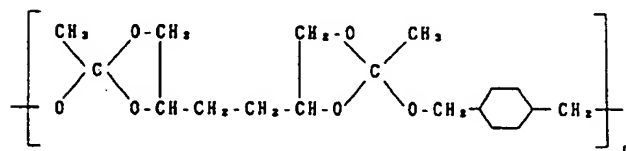
の化合物 VI 及び 20.41 グラム (0.1437 モル) のトランス-1,4-シクロヘキサンジカルビノールで置換えると、次のポリマーが得られる。

例 12

例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキサンジオールを 30.00 グラム (0.0673 モル) の化合物 VII 及び 6.06 グラム (0.0673 モル) の 1,4-ブタンジオールで置換えると、次のポリマーが得られる。

例 10

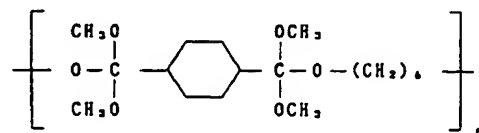
例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキサンジオールを 35.00 グラム (0.1768 モル) の化合物 III 及び 25.11 グラム (0.1768 モル) のトランス-1,4-シクロヘキサンジカルビノールで置換えると、次のポリマーが得られる。

例 11

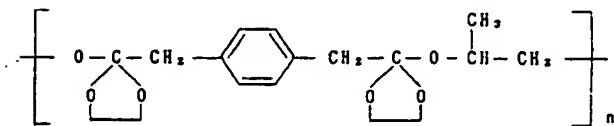
例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキサンジオールを 25.00 グラム (0.1437 モル)

例 13

例 6 の手順を繰返すが化合物 II を 28.00 グラム (0.1228 モル) の化合物 IX で置換えかつ 14.40 グラム (0.1228 モル) の 1,6-ヘキサンジオールを用いると、次のポリマーが得られる。

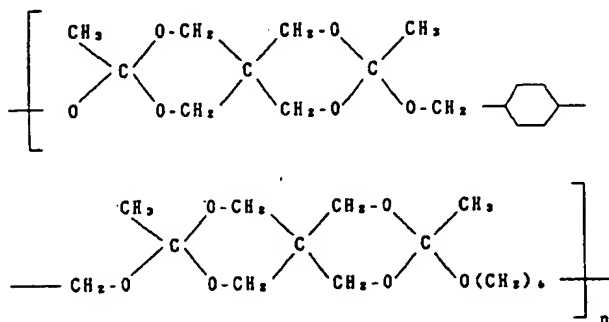
例 14

例 7 の手順を繰返すが化合物 V 及び 1,4-ブタンジオールを 30.00 グラム (0.1220 モル) の化合物 X 及び 9.27 グラム (0.1220 モル) の 1,2-プロパンジオールで置換えると、次のポリマーが得られる。



例 1 5

例 1 の手順を繰返すが 1,6-ヘキサンジオールとトランス-1,4-シクロヘキサンジカルビノールとの混合物 (各々 0.02715 モル) を用いると、次のポリマーが得られる。

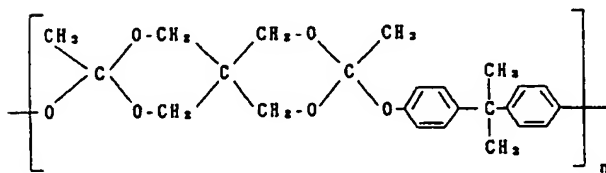


2 種のジオール残基は鎖中にランダムに位置しており、単に便宜上交互になるように示されている。

例 1 6

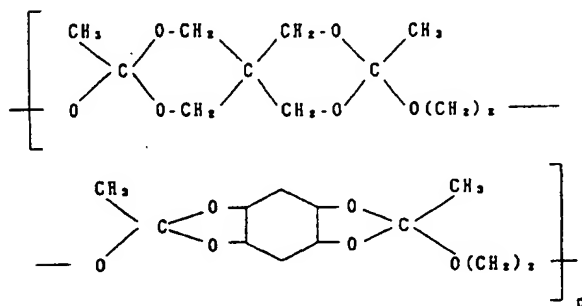
例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキ

スのビスフェノール A で置換えると、次のポリマーが得られる。

例 1 8

例 7 の手順を繰返すが溶媒は用いずかつその代わりに反応混合物を 70℃ に加熱して均質な溶液を達成させる。例 7 において用いられる化合物 V 及び 1,4-ブタンジオールは、33.06 グラム (0.1333 モル) の化合物 IV 及び 9.60 グラム (0.1000 モル) の 1,4-ブタンジオールと 5.39 グラム (0.0333 モル) の 1,2,6-ヘキサントリオールとの混合物で置換える。次の架橋ポリマーが得られる。

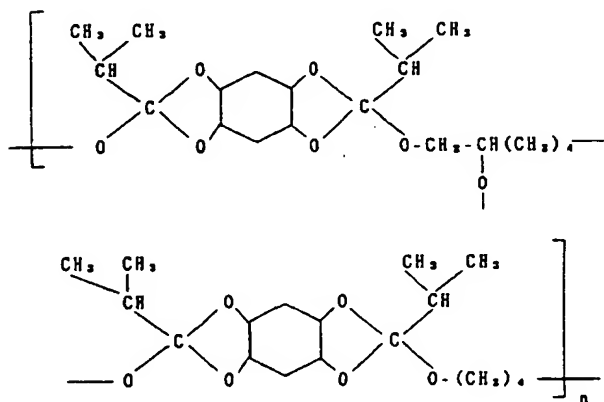
サンジオールを 7.00 グラム (0.0380 モル) の化合物 I と 7.30 グラム (0.0380 モル) の化合物 II との混合物及び 4.71 グラム (0.0760 モル) のエチレングリコールで置換えると、次のポリマーが得られる。



同様に、該 2 種のジケテンアセタールから誘導される基はランダムに位置している。

例 1 7

例 6 の手順を繰返すが化合物 II 及び 1,6-ヘキサンジオールを 25.00 グラム (0.1359 モル) の化合物 I 及び 30.98 グラム (0.1359 モル) の

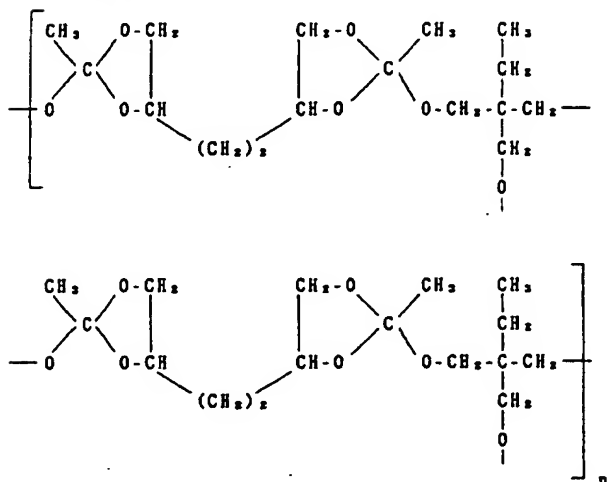


例 1 5 及び 1 6 の場合のように、ジオール及びトリオールの残基はランダムに位置している。ジオールとトリオールとの併用により、架橋密度の制御が可能になる。

例 1 9

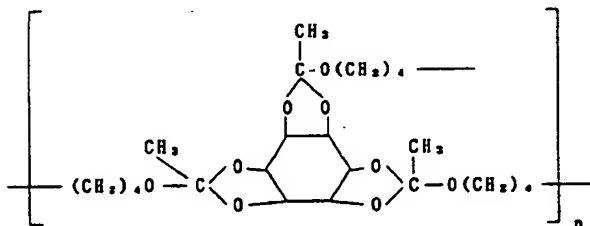
例 6 の手順を繰返すが溶媒を用いなくてその代わりに反応混合物を 65℃ に加熱して均質な溶液を達成させる。例 6 に用いられる化合物 II 及び 1,6

—ヘキサンジオールを25.00グラム(0.1263モル)の化合物Ⅲ及び16.92グラム(0.1263モル)のトリメチロールプロパンで置換える。次の架橋ポリマーが得られる。



例18及び19において、ペンダント原子価結合(側鎖の原子価結合)は、同様な鎖に対する架橋を示す。

—ブタンジオールで置換える。次のポリマーが得られる。



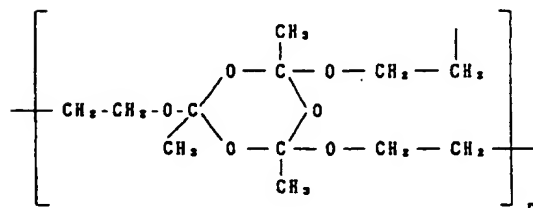
次の例は、薬のための担体又はマトリックスとしての本発明のポリマーの使用について説明である。

例2.2

例1のポリマー7.2グラムを約150℃の表面温度に加熱したテフロン被覆ざら上に置いて混合可能な熔融コンシステンシーを与えて0.8グラムの微粉Na₂CO₃及び2.0グラムの微粉ノレシンドロン(norethindrone)の該ポリマー熔融物中の完全な分散体をつくることにより、放出物を製造した。3"×3"平方で厚さ20ミル及び40ミ

例2.0

例6の手順を繰返すが溶媒を用いないでその代わりその混合物を60℃に加熱して均質な溶液を達成させる。化合物Ⅱ及び1,6-ヘキサンジオールは10.00グラム(0.0794モル)の化合物XI及び7.38グラム(0.1191モル)のエチレングリコールで置換える。次のポリマーが得られる。



例2.1

例6の手順を繰返すが溶媒を用いないでその代わりその混合物を85℃に加熱して均質な溶液を達成させる。化合物Ⅱ及び1,6-ヘキサンジオールは15.00グラム(0.0490モル)の化合物XII及び6.62グラム(0.0731モル)の1,4

ルのポリマー混合物のシートを、適当な厚みの成型スぺーサを用いてテフロン被覆ホイルのシートの間で135℃(275°F)、10,000 psiでプレスした。これらのシートから、1/4"の円盤を打抜いた。これらの円盤は、植込み体として適している。

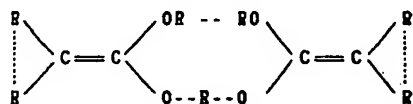
別法として、薬は、重合の前にモノマーの混合物中に含有せしめてもよい。例18ないし21のポリマーの如き架橋ポリマーの場合にこれはなされ、何故なら該ポリマーは不融でかつ溶媒に不溶であるからである。

同じ手順が、例2ないし21のポリマーの如き本発明のポリマーのいずれについても採用され得る。

他の薬が本発明のポリマーに同様に組込まれ得る。とりわけ、これらの薬あるいは有益な薬剤は、Choi及びHellerの米国特許第4,093,709号第29欄第45行ないし第30欄第37行に記載されているもの、並びに殺虫剤及び他の生物学的活性剤を包含し得る。

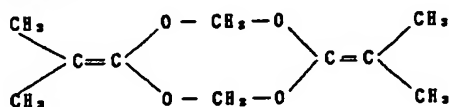
例 18 及び 19 は 2 より大の官能性を有するポリオールの使用を説明するものであり、例 20 及び 21 は 2 より大の官能性を有するケテンアセタールの使用を説明するものである。上述したように、架橋が所望される場合、より大きな利用可能性のためトリ官能性及び一層高官能性のポリオールを用いることが好ましい。異なる官能性例えば 2 及び 3 の官能性を有するポリオールの混合物及び／又は異なる官能性例えば 2 及び 3 の官能性を有するケテンアセタールの混合物は用いられ得る。例えば、ジオール及びトリオールの混合物を用いることによって、架橋密度がジオール対トリオールの比率により制御され得る。

上述したように、タイプ I のポリマーの副群は、次式のケテンアセタールから誘導される。

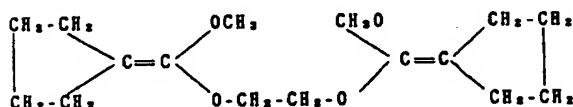


即ち、基 R は、化合物 I においてのように、

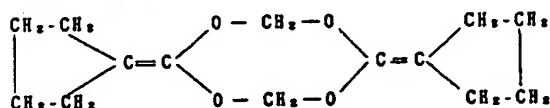
化合物 X VI



化合物 X VII



化合物 X VIII

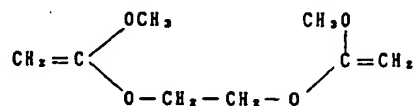


相当するポリマーは次の通りであり、ここにおいて R はポリオール残基を表わす。

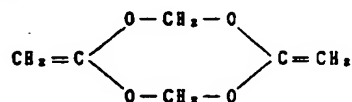
内部アセタール酸素原子の 4 個すべてが結合している単一の基を含んでいなくてもよい。かかるタイプ I のケテンアセタール類及び生じるポリマーの例は次の通りである。

表 II

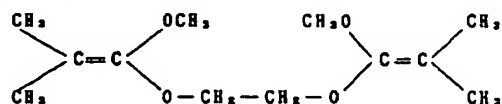
化合物 X III



化合物 X IV



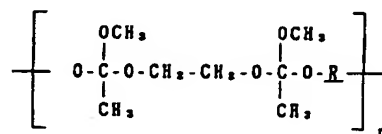
化合物 X V



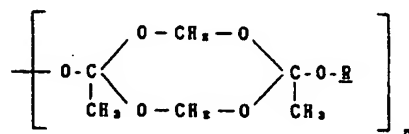
ケテンアセタール

ポリマー

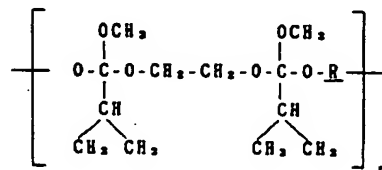
X III



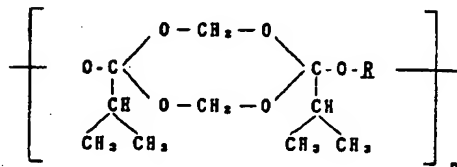
X IV



X V



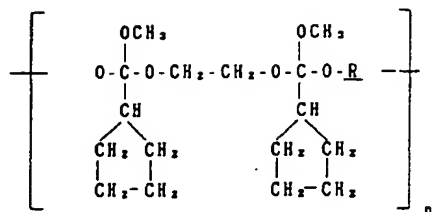
X VI



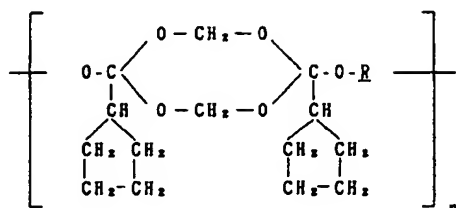
ケテンアセタール

ポリマー

X VI



X VII



ポリマーの構造は純粋であり、最終生成物は未反応モノマーを含まない。

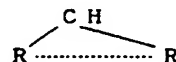
ケテンアセタールとポリオールとの反応が容易である、ということは特定の例から明らかであろう。それらは室温で進行し、また発熱性であるので、反応が完了に向かって進行するにつれて温度上昇が認められる。適当な溶媒は、極性の非プロトン性溶媒例えばグリメ (glyme)、ジグリメ (diglyme)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピロリドン、及びメチルブチルエーテルである。架橋が起こる場合、溶媒は用いられない。触媒は必要とされないが、用いられる場合適当な触媒はピリジン中のヨウ素、p-トルエンスルホン酸であり、またルイス酸例えば三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化ボウ素エーテラート、三フッ化ホウ素エーテラート、オキシ塩化第二すず、オキシ塩化第一リン、塩化亜鉛、五塩化第一リン、五フッ化アンチモン、オクタン酸第一すず、塩化第二すず、ジエチル亜鉛、及びそれらの混合物で

化合物XⅢないしXⅦの架橋ポリマーは、3及びそれより高い官能性のポリオールを用いることにより及び／又は3又はそれより高い官能性のケテンアセタールを用いることによりつくられ得る。

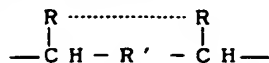
本発明の新規なポリマーの利点の中には次のものがある。それらはケテンアセタールとポリオールとの間の反応により製造されるので、加熱及び蒸留による小さな分子の除去を必要としない。また、該反応は、低温で高重合度まで進行する。それ故、薬は、高められた温度に対して感応性であるものでさえ、モノマーの混合物中に組込まれ得、分解することなくポリマー中に現われよう。これは、架橋ポリマーの場合特に有利である。これらのものは不融性でありまた不溶性であり、それ故重合過程の完了後薬の組込みを受け入れないが、この不利は、薬をモノマーの混合物に添加しそして反応を行なわせることにより克服され、しかし必要な場合、これらの操作は、所望の形状及び大きさが形成されるようポリマーを組込まれる薬と共に成型するモールド中で行なわれる。また、

あり、またp-トルエンスルホン酸の他にブレンステッド触媒例えばポリリン酸、架橋ポリスチレンスルホン酸、酸性シリカゲル、及びそれらの混合物である。使用触媒量は、ケテンアセタールモノマー約500部に対して約1部の触媒であり得る。一層少ない又は一層多い量例えば出発モノマーの重量に基づいて0.005%ないし約2.0%も用いられ得る。

タイプⅠ及びタイプⅡのポリマーに関して、種々の有機基があり、例えば、R-O-基におけるもの、

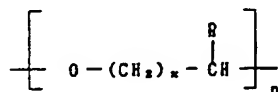


のようなペンダント基（側鎖の基）の部分形成するもの、⑩及び



のような結合基又は結合基の部分形成するもの、及びポリオール残基Rがある。これらの基を“R基群”として一まとめにして言及すると、次の考

察が整理される。いくつかの場合、“R基群”は水素であり得る。それらが水素でない場合、それらは上記に定義した如き本質的に炭化水素基であり、即ち、1個又は複数個のヘテロ原子の存在が所期の使用及び生物侵食性に対立せずかつ毒性又は非代謝性の分解生成物を生じないならばヘテロ原子を含有する基を排除しない。ヘテロ原子を含有するかかる許容可能な基の例は、R（ポリオール残基）がアルキレンオキシド（例えば、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシド、テトラヒドロフラン等）のポリマーから誘導される場合であり、この場合Rは次式を有する。

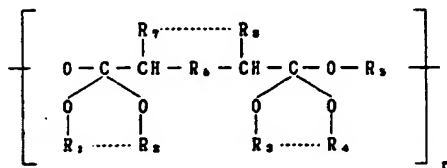


式中、 x は1、2又は3であり、 R は水素又はアルキルであり、そして n は1又はそれ以上の整数である。別の場合は、次の一般式により表わされ

合基又は結合基の部分形成するかもしくは $R-O$ -基の部分である高分子量の“R基群”、あるいは高分子量のポリオールから誘導される高分子量の“R基群”は、高価な出発物質からのみしか入手出来ず、あるいはポリマーに所望性の劣る特性を与え得る。

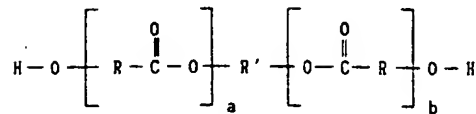
特許請求の範囲に記載される本発明は、次のように定められる：

下記の繰返しモノマー単位を有する、ポリオールと2又それ以上の官能性を有するケテンアセタールとの生分解性ポリマー。

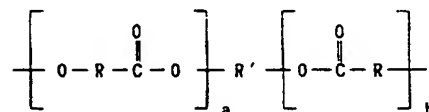


（ここで、 n は10より実質的に大きい整数であり； R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は同じ又は異なる本質的に炭化水素基であり、 R_1 及び R_3 は別個の基又は環状基の部分であり、 R_2 及び R_4 は別

るヒドロキシル末端ポリエステル類の場合である。



この場合、Rは次式で表わされる。



ここで、 a 及び b は正の整数である。かかるポリエステル類の例は、グリコリド類及びラクチド類である。

上記に定義したような“R基群”は、低分子量のもの例えばメチル、エチル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等であってもよく、あるいは高分子量又は中分子量のものであってもよい。実用的考慮が、分子量の選択に影響しよう。例えば、ペンダント基（側鎖の基）である高分子量の“R基群”、あるいは結

個の基又は環状基の部分であり； R_1 は本質的に炭化水素基であってポリオール $R_1(\text{OH})$ の残基であり、 a は2又はそれ以上の整数であり、かかるポリオールは単一の分子種であるかあるいは分子種の混合物であり； R_2 は原子価結合又は本質的に炭化水素基であり； R_3 及び R_4 は水素又は本質的に炭化水素基であり、別個の基であってもよくあるいは環状基の部分形成してもよく；また、かかる線状鎖は同様な鎖に架橋されていてもよい。）

4. 図面の簡単な説明

第1図は例1のポリマーの赤外スペクトルを示し、第2図は例1のポリマーの ^{13}C NMRスペクトルを示す。

代理人の氏名 川原田 一穂

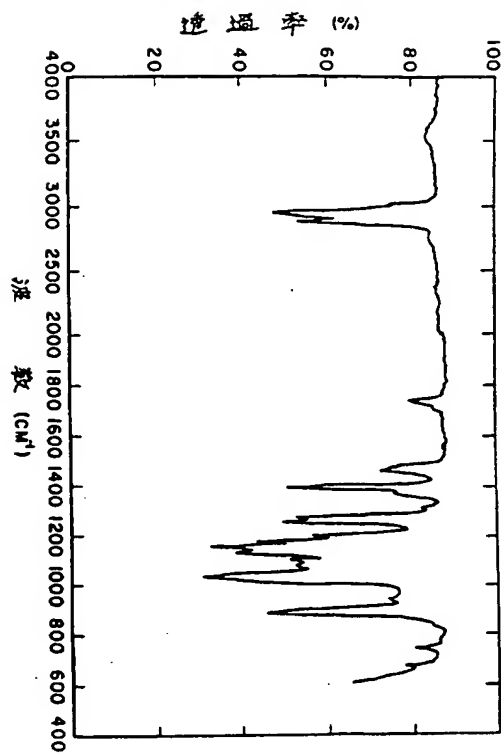


Fig. 1

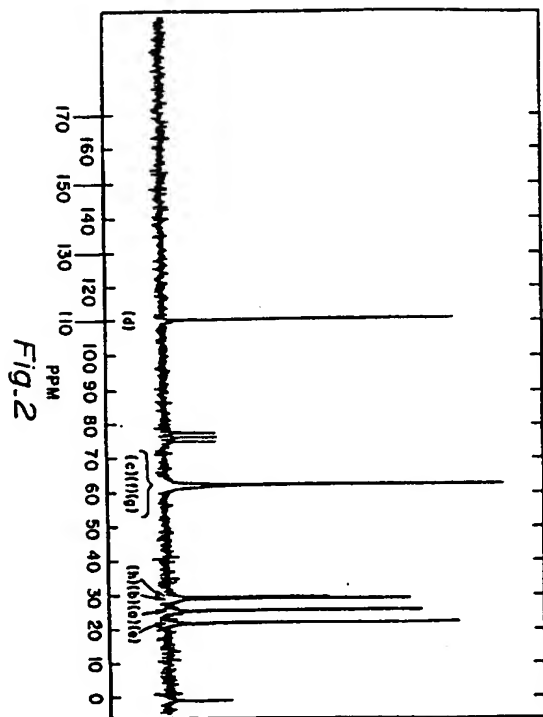


Fig. 2

第1頁の続き

④発明者

ベンヘイル, ドナル
ド・ウィリアム・ヘン
リイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州95014、カバートイノ、
ノース・ステリング・ロード 10641